

20. 2. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

RECEIVED

15 APR 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2003年 1月31日

出 願 番 号

Application Number:

特願 2003-023077

[ST. 10/C]:

[JP 2003-023077]

RECEIVED

15 APR 2004

WIPO

PCT

出 願 人

Applicant(s):

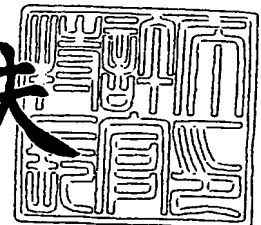
株式会社三和化学研究所

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 SKK1408P
【提出日】 平成15年 1月31日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D207/000
【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研
究所 内

【氏名】 垣上 卓司

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研
究所 内

【氏名】 岡 みつる

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研
究所 内

【氏名】 加藤 憲泰

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研
究所 内

【氏名】 吉田 雅宏

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研
究所 内

【氏名】 白井 真宏

【特許出願人】

【識別番号】 000144577

【氏名又は名称】 株式会社 三和化学研究所

【代表者】 山本 一雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 000918

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】

明細書

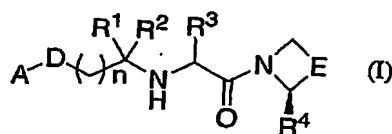
【発明の名称】

ジベプチジルペプチダーゼIVを阻害する化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 、 R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基、又は $-\text{COOR}^5$ を示すか、或いは、 R^1 と R^2 と付け根の炭素原子とで3~6員のシクロアルキル基を示し、尚、 R^5 は、水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、 R^3 は、水素原子又は置換されていてもよいC6-10アリール基を示し、 R^4 は、水素原子又はシアノ基を示し、Dは、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{CO}-$ 、又は $-\text{NR}^6\text{CO}-$ を、 R^6 は、水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、Eは、 $-(\text{CH}_2)_m-$ (m は1~3の整数)、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、又は $-\text{SCH}_2-$ を示し、 n は、0~3の整数を示し、Aは、置換されていてもよい、二環式複素環基又は二環式炭化水素基を示す。)

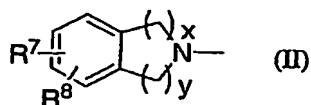
で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物。

【請求項 2】 一般式(I)中のAが、置換されていてもよい二環式複素環基であって、該二環式複素環基が窒素、酸素、硫黄原子のうち少なくとも1つのヘテロ原子を含み、6-5, 6-6, 6-7系の二環式複素環基である、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物。

【請求項 3】 一般式 (I) 中の、 R^1 、 R^2 がメチル基、 R^3 が水素原子、 R^4 がシアノ基であり、Dが $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{CO}-$ 、Eが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物。

【請求項 4】 一般式(I)中のDが $-\text{CO}-$ であり、Aが下式

【化2】

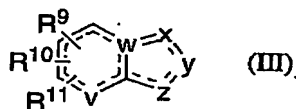


(式中、 x 、 y は、同時に又は別々に、0～3の整数（但し、 $1 < x+y < 5$ ）を示し、 R^7 、 R^8 は、同時にあるいは別々に、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又は、C1-6アルコキシ基を示す)

で表される置換されていてもよい、6-5, 6-6, 6-7系の二環式の脂環式複素環基である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物。

【請求項5】 一般式(I)中のDが $-\text{CONR}^6-$ (R^6 は水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を表す)であり、Aが下式

【化3】



(式中、

【化4】

==

は単結合又は二重結合を示し、 x 、 y 、 z 、 v 、 w の少なくとも1つは酸素、窒素、硫黄原子のいずれかであり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、同時に又は別々に、C1-6アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-\text{COOR}^5$ 、置換されていてもよいC1-6アルコキシ基、又はC1-6アルキルチオ基を示す)

で表される置換されていてもよい、6-5系の二環式複素環基である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物を用いて、ジペプチジルペプチダーゼIV活性を阻害する方法。

【請求項7】 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とする、ジペプチジルペプチダーゼIV活性の阻害剤。

【請求項 8】 糖尿病の治療のための、請求項 7 に記載のジペプチジルペプチダーゼ IV 活性の阻害剤。

【請求項 9】 2 型糖尿病の治療のための、請求項 7 に記載のジペプチジルペプチダーゼ IV 活性の阻害剤。

【請求項 10】 糖尿病合併症の治療のための、請求項 7 に記載のジペプチジルペプチダーゼ IV 活性の阻害剤。

【請求項 11】 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 12】 ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬である請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】 糖尿病、2 型糖尿病、又は糖尿病合併症の治療のための、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたジペプチジルペプチダーゼ IV（以下 DPP-IV と略す）の阻害作用を有し、2 型糖尿病の治療又は予防、これに付随する合併症の治療又は予防、あるいはその他の DPP-IV が関与する病態の治療に有用な化合物又はその医薬的に許容される塩である化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

DPP-IV は、ポリペプチド鎖の N 末端から Xaa-Pro 又は、Xaa-Ala（Xaa はいかなるアミノ酸であってもよい）のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの 1 種である。DPP-IV（CD26 と称される）の生体内での役割、疾患との関係については、完全には解明されていないが種々の報告がある。中でも、グルカゴン様ペプチド 1（以下 GLP-1 と略す）の不活性化に関与する酵素としての役割が最近注目されている。

【0003】

GLP-1 は、単独ではインスリン分泌を誘導せずに、糖により引き起こされたイ

ンスリン分泌を強める働きをもつペプチドホルモンである (Diabetes、第47巻、第764-769頁、1998年)。したがって、低血糖の危険性が低く、血糖の濃度に応じたインスリン分泌促進が期待できる。また、GLP-1が節食抑制作用を有することを示唆する報告もある (European Journal of Pharmacology、第440巻、第269-279頁、2002年)。しかし、GLP-1はDPP-IVにより速やかに分解されてしまうため、GLP-1そのものを薬剤とすることは難しい。そこで、GLP-1のペプチドアナログが検討されているが (Biodrugs、第16巻、第175-181頁、2002年) いずれも注射剤等で経口製剤ではない。

【0004】

そこで考えられたのが、分解酵素であるDPP-IVを阻害することによりGLP-1の分解を抑え、GLP-1の作用を強めようというものである。これは、DPP-IV阻害剤を経口投与することにより、GLP-1の体液中濃度を維持し、そのGLP-1の作用により、糖尿病等、特に2型糖尿病の予防又は治療を行なうものである。このような治療法はまた、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは増悪されるその他の疾患、例えば、過血糖 (食後過血糖)、高インスリン血症、糖尿病合併症 (腎障害、神経障害等)、脂質代謝異常、肥満等の予防又は治療における効果も期待されている。さらにGLP-1が節食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患、例えば、過食、肥満等の予防又は治療における効果も期待される。

【0005】

一方、DPP-IVの作用としては、他に、神経ペプチドの分解 (FEBS Letters、第91巻、第360-364頁、1978年)、T細胞の活性化 (Biomedica Biochemica Acta、第44巻、K9-K15頁、1985年)、転移性腫瘍細胞の内皮への接着 (Journal of Cell Biology、第121巻、第1423-1432頁、1993年)、HIVウイルスのリンパ球への侵入 (Science、第262巻、第2045-2050頁、1993年) 等が報告されている。また、DPP-IVに関する知見としては、リウマチ患者における末梢血T細胞のDPP-IV陽性率の上昇や、腎炎患者の尿中でDPP-IV活性が高い事が知られている。よって、DPP-IVを阻害する物質には、自己免疫疾患 (例えば、関節炎、慢性間接リウマチ)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応等に対する予防又は治療効果も期待されている。

【0006】

DPP-IV阻害薬に関する特許の出願も既になされている。US6011155及び、特表平9-509921号には、2-シアノピロリジン誘導体が、W097/40832には、アミノアシルチアゾリジド誘導体が開示されている。また、Annual Report in Medicinal Chemistry第36巻, 第191-200頁, 2001年には、上記化合物群のほか、ペプチド誘導体として、アミノアシルピロリジド誘導体、ジペプチドフォスフォネート誘導体、ジペプチド硼酸誘導体、テトラヒドロイソキノリン誘導体、環状ペプチド誘導体、又、非ペプチド誘導体としてN-フェニルフタルイミド誘導体、N-フェニルホモフタルイミド誘導体、イソキノリン誘導体が報告されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

現在までに多くのDPP-IV阻害薬が報告されているが、いずれの化合物も、阻害活性、安定性、安全性の面で十分とはいえず、医薬品として満足できるものではない。したがって、DPP-IV阻害作用による治療又は予防効果を有し、医薬品として十分に満足できる化合物の開発が望まれている。

【0008】

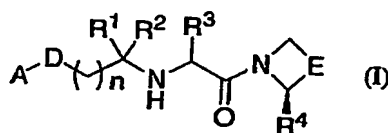
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の点に鑑み新規DPP-IV阻害薬の開発を目的として鋭意検討を行った。その結果、本発明者らは、側鎖に適度な疎水性の二環式環、特に二環式複素環基を有した下記一般式で表される化合物が強力なDPP-IV阻害活性を有することを見出し、さらにその安定性を高める方向で化合物展開して本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明によれば、以下の式

【化5】



(式中、R¹、R²は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1

-6アルキル基、又は-COOR⁵を示すか、或いは、R¹とR²と付け根の炭素原子とで3～6員のシクロアルキル基を示し、尚、R⁵は、水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、R³は、水素原子又は置換されていてもよいC6-10アリール基を示し、R⁴は、水素原子又はシアノ基を示し、Dは、-CONR⁶-、-CO-、又は-NR⁶CO-を、R⁶は、水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、Eは、-(CH₂)_m- (mは1～3の整数)、-CH₂OCH₂-、又は-SCH₂-を示し、nは、0～3の整数を示し、Aは、置換されていてもよい、二環式複素環基又は、二環式炭化水素基を示す。)

で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物が提供され、これらの化合物は、本明細書中で以後“本発明化合物”と呼ぶ。

【0010】

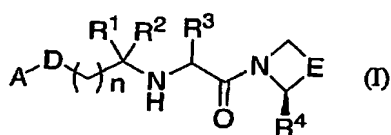
本発明はまた、前記本発明化合物を有効成分とするDPP-IV阻害剤であるとともに、DPP-IV活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患、例えば、糖尿病、2型糖尿病、糖尿病合併症の予防又は治療剤をも提供する。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明のDPP-IV阻害剤について、以下に更に詳細に説明する。本発明の化合物は、次式、

【化6】



(式中、R¹、R²は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基、又は-COOR⁵を示すか、或いは、R¹とR²と付け根の炭素原子とで3～6員のシクロアルキル基を示し、尚、R⁵は、水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、R³は、水素原子又は置換されていてもよいC6-10アリール基を示し、R⁴は、水素原子又はシアノ基を示し、Dは、-CONR⁶-、-CO-、又は-NR⁶CO-を、R⁶は、水素原子又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、Eは、-(CH₂)_m- (mは1～3の整数)、-CH₂OCH₂-、又は-SCH₂-を示し、nは、0～3の

整数を示し、Aは、置換されていてもよい、二環式複素環基又は、二環式炭化水素基を示す。)

で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。以下に、本明細書中で使用されている各記号について、更に詳細に説明する。

【0012】

R¹、R²は、C1-6アルキル基が好ましく、更に好ましくはC1-3アルキル基であり、中でも、共にメチル基である化合物が化合物の安定性の面で特に好ましい。また、R³は水素原子が好ましく、R⁴はDPP-IV阻害活性の面からシアノ基が好ましい。更に、Aは、窒素、酸素、硫黄原子のうち少なくとも1つのヘテロ原子を含む置換されていてもよい二環式複素環基であって、6-5, 6-6, 6-7系の二環式複素環基が好ましく、Dは-CONH-又は-CO-が好ましく、Eは-CH₂CH₂-が好ましく、nは1又は2が好ましい。

【0013】

置換されていてもよいC1-6アルキル基とは、C1-6アルキル基の任意の(「任意の」とは、複数の場合も含む。以後同じ。)水素原子がハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、-OR¹²、-NR¹³R¹⁴、-COOR¹⁵、-CONR¹⁶R¹⁷、NHCOR¹⁸、-NHS(O₂)R¹⁹、-S(O₂)NR²⁰R²¹(ここでR¹²、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹は、C1-6アルキル基又は、フェニル基を、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰、R²¹は、同時にあるいは別々に水素原子、C1-6アルキル基又は、フェニル基を示すか、R¹³とR¹⁴、R¹⁶とR¹⁷又は、R²⁰とR²¹とで3~6員の脂環式環を形成していてもよい)等により置換されていることを意味する。C1-6アルキル基として具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状あるいは環状アルキル基が挙げられる。これらの中でも、C1-3アルキル基が好ましい。

【0014】

置換されていてもよいC6-10アリール基とは、アリール基の環上の任意の水素原子がC1-6アルキル基、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、-OR¹²、-NR¹³R¹⁴、-COOR¹⁵、-CONR¹⁶R

17、NHCOR¹⁸、-NHS(O₂)R¹⁹、-S(O₂)NR²⁰R²¹ (ここでR¹²、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹は、C1-6アルキル基又は、フェニル基を、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰、R²¹は、同時にあるいは別々に水素原子、C1-6アルキル基又は、フェニル基を示すか、R¹³とR¹⁴、R¹⁶とR¹⁷又は、R²⁰とR²¹とで3~6員の脂環式環を形成していてもよい)等により置換されていることを意味する。アリアル基としては、好ましくはフェニル、ナフチル、又は、6員環と、5、6、又は7員環が縮合した二環式基で少なくともひとつの環が芳香環であるもの(例えばインダニル等)が挙げられる。

【0015】

置換されていてもよい二環式複素環基とは、二環式複素環上の任意の水素原子が、C1-6アルキル基(好ましくはC1-3アルキル基)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、-OR¹²、-NR¹³R¹⁴、-COOR¹⁵、-CONR¹⁶R¹⁷、NHCOR¹⁸、-NHS(O₂)R¹⁹、-S(O₂)NR²⁰R²¹ (ここでR¹²、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹は、C1-6アルキル基又はフェニル基を、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰、R²¹は、同時にあるいは別々に水素原子、C1-6アルキル基又は、フェニル基を示すか、R¹³とR¹⁴、R¹⁶とR¹⁷又は、R²⁰とR²¹とで3~6員の脂環式環を形成していてもよい)等により置換されていてもよいことを意味する。二環式複素環基としては、好ましくは炭素及び1~4個のヘテロ原子(酸素、窒素、硫黄原子)を有する6員環と、5、6、又は7員環が縮合した二環式複素環基、特にベンズ誘導体、ピリジル誘導体、ピリミジル誘導体が挙げられる。例えば、縮合ヘテロアリアル環としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、トリアゾロピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、クロメニル、ピリドピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、チアナフテニル、イソチアナフテニル等が挙げられ、脂環式複素環としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒド

ロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドアゼピニル等が挙げられる。

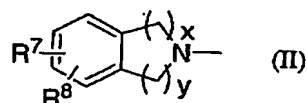
【0016】

置換されていてもよい二環式炭化水素基とは、二環式炭化水素基上の任意の水素原子が、前述の二環式複素環の場合と同様の置換基で置換されていてもよいことを意味する。例えば、ペンタレニル、インダニル、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロベンゾシクロヘプテニル、テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

【0017】

本発明の化合物の中で、特に好ましい化合物について、更に詳細に説明する。その1つのグループは、一般式(I)中のDが-CO-であり、Aが下式

【化7】



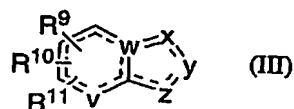
(式中、x、yは、同時に又は別々に、0～3の整数(但し、 $1 < x+y < 5$)を示し、R⁷、R⁸は、同時にあるいは別々に、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又は、C1-6アルコキシ基を示す)

で表される置換されていてもよい、6-5、6-6、6-7系の二環式の脂環式複素環基である化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物である。中でも、Aが6-5系の二環式の脂環式複素環基、R¹、R²が共にメチル基、R³が水素原子、R⁴がシアノ基、Eが-CH₂CH₂-, nが1又は2である化合物が好適である。

【0018】

また、別のグループは、一般式(I)中のDが-CONR⁶- (R⁶は水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を表す) であり、Aが下式

【化8】



(式中、

【化9】

==

は単結合又は二重結合を示し、x、y、z、v、wの少なくとも1つは酸素、窒素、硫黄原子のいずれかであり、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、同時に又は別々に、C1-6アルキル基、トリフルオロメチル基、-COOR⁵、置換されていてもよいC1-6アルコキシ基、又はC1-6アルキルチオ基を示す)

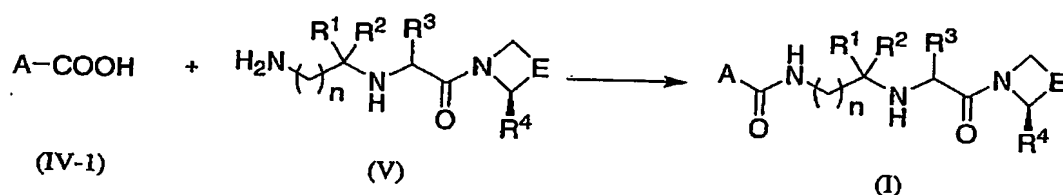
で表される置換されていてもよい、6-5系の二環式複素環である化合物、またはその医薬的に許容される塩である化合物である。中でも、Aが6-5系の縮合ヘテロアリール環、R¹、R²が共にメチル基、R³、R⁶が水素原子、R⁴がシアノ基、Eが-CH₂CH₂-、nが1又は2である化合物が好適である。

【0019】

本発明化合物の製造方法を以下に反応工程式(1~3)を挙げて説明する。

[反応工程式1]

【化10】



(式中、一般式(IV-1)で表される化合物は、A環上の水素原子のひとつがCOOHに置換した化合物を表す。他の各記号は前記と同義である。)

【0020】

反応工程式1は、一般式(IV-1)で表される化合物と一般式(V)で表される化合物又はその塩を反応させて、一般式(I)で表される化合物を得る工程である。一般式(V)で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

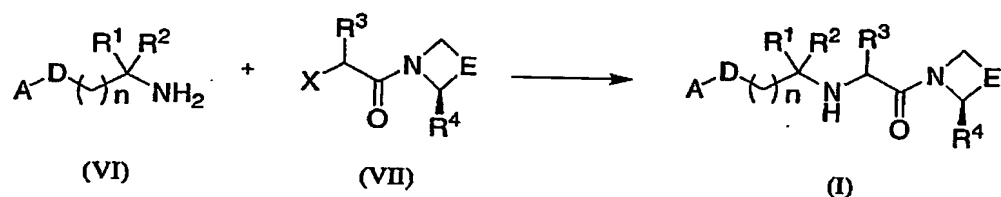
一般式(IV-1)で表される化合物と一般式(V)で表される化合物又は、その塩との反応は、適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等)中、脱酸剤(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチ

ルアミノピリジン等)の存在、又は、非存在下、一般式(IV-1)で表される化合物のカルボン酸を活性化する縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド又は、その塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等)を単独で、又は、添加剤(N-ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等)を組み合わせて用い、-10~80℃、とりわけ、0℃~室温の温度条件下で、0.5時間~3日間で好適に進行する。

【0021】

[反応工程式2]

【化11】



(式中、Xは、ハロゲン原子を示す。他の各記号は前記と同義である。)

【0022】

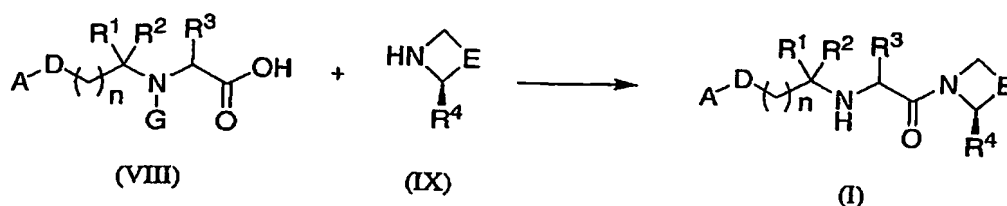
反応工程式2は、一般式(VI)で表される化合物又はその塩と一般式(VII)で表される化合物を反応させて、一般式(I)で表される化合物を得る工程である。一般式(VI)で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

一般式(VI)で表される化合物又はその塩と一般式(VII)で表される化合物との反応は、適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン等)中、脱酸剤(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等)、添加剤(例えば、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム)の存在、又は、非存在下、-10~80℃、とりわけ、0℃~室温の温度条件下で、0.5時間~3日間で好適に進行する。

【0023】

[反応工程式3]

【化12】



(式中、Gはアミノ酸の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル (Boc))を示す。他の各記号は前記と同義である。)

【0024】

反応工程3は、一般式 (VIII) で表される化合物と一般式 (IX) で表される化合物又はその塩を反応させて得られる化合物を脱保護させて、一般式 (I) で表される化合物を得る工程である。一般式 (IX) で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

アミド化反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、一般式 (VIII) で表される化合物のカルボン酸を活性化する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド又は、その塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等）を単独で、又は、添加剤（N-ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等）を組み合わせ用い、-10~80℃、とりわけ、0℃~室温の温度条件下で、0.5時間~3日間で好適に進行する。

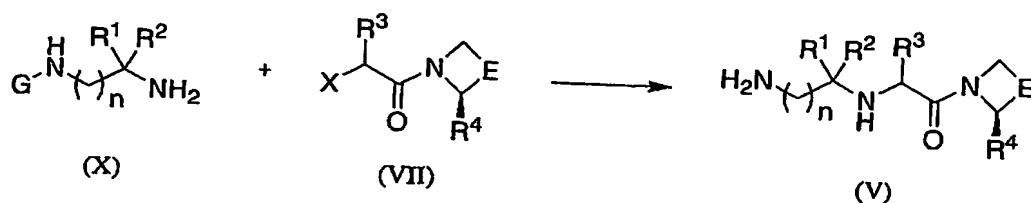
脱保護反応は、例えば、保護基がBoc基の場合、適当な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、-10~50℃、とりわけ、0℃~室温の温度条件下で、10分~24時間で好適に進行する。

【0025】

次に、原料の製造方法を以下に反応工程式 (4~7) を挙げて説明する。

[反応工程式4]

【化13】



(式中の各記号は前記と同義である。)

【0026】

反応工程式4は、一般式 (X) で表される化合物と一般式 (VII) で表される化合物を反応させた後、脱保護反応を行い化合物 (V) を得る工程である。

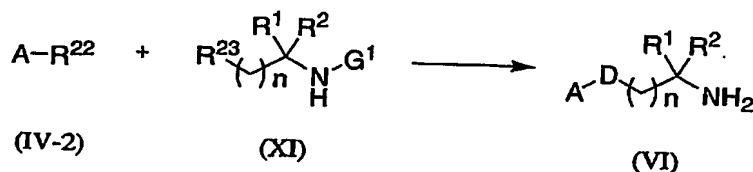
一般式 (X) で表される化合物と一般式 (VII) で表される化合物との反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等）、添加剤（例えば、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム）の存在、又は、非存在下、 $-10 \sim 80^\circ\text{C}$ 、とりわけ、 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温の温度条件下で、0.5時間～3日間で好適に進行する。

脱保護反応は、例えば保護基がBoc基の場合、適当な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ 、とりわけ、 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温の温度条件下で、10分～24時間で好適に進行する。

【0027】

[反応工程式5]

【化14】



(式中、 G^1 はアミノ酸の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル (Boc)）又は水素原子を示す。 R^{22} は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は、Aが一般式 (II) を表すとき環中の $-\text{NH}-$ を、 R^{23} は、 $-\text{COOH}$ 、又は、 $-\text{NH}_2$ を示し、 R^{22} 、 R^{23} は、どちらかがカルボン酸でどちらかがアミンを示す。他の各記号は前記と同義である。)

【0028】

反応工程式5は、一般式 (IV-2) で表される化合物又はその塩 (アミンの場合) と一般式 (XI) で表される化合物又はその塩 (アミンの場合) を反応させて (Pがアミノ酸の保護基の場合は、更に脱保護反応を行って)、一般式 (VI) で表される化合物を得る工程である。一般式 (IV-2)、(XI) で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等が挙げられる。

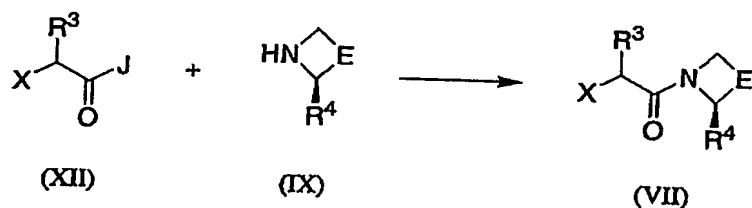
アミド化反応は、適当な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中、脱酸剤 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等) の存在、又は、非存在下、カルボン酸を活性化する縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等) を単独で、又は、添加剤 (N-ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等) を組み合わせて用い、-10~80℃、とりわけ、0℃~室温の温度条件下で、0.5時間~3日間で好適に進行する。

脱保護反応は、例えば、保護基がBoc基の場合、適当な溶媒 (例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、-10~50℃、とりわけ、0℃~室温の温度条件下で、10分~24時間で好適に進行する。

【0029】

[反応工程式6]

【化15】



(式中、Jは、-OH又は、ハロゲン原子を示す。他の各記号は前記と同義である。)

【0030】

反応工程式6は、一般式 (XII) で表される化合物と一般式 (IX) で表される化

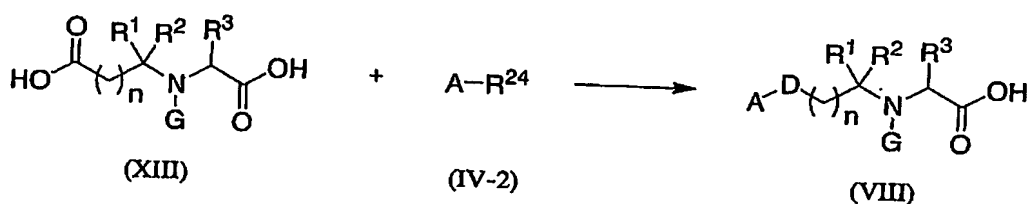
化合物又はその塩を反応させて一般式 (VII) で表される化合物を得る工程である。

反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、一般式 (XII) で表される化合物（Y が -OH の場合は例えばオキサリクロライドや塩化チオニル等で酸塩化物とした後）と一般式 (IX) で表される化合物又はその塩とを、-10～80℃、とりわけ、0℃～室温の温度条件下で、0.5時間～3日間反応させて一般式 (VII) で表される化合物を得る。

【0031】

[反応工程式7]

【化16】



（式中、R²⁴は、-NH₂、Aが一般式 (II) を表すとき環中の-NH-を示す。他の各記号は前記と同義である。）

【0032】

反応工程式7は、一般式 (XIII) で表される化合物と一般式 (IV-2) で表される化合物又はその塩を反応させて一般式 (VIII) で表される化合物を得る工程である。

反応は、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等）の存在、又は、非存在下、カルボン酸を活性化する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等を単独で、又は、添加剤（N-ヒドロキシスクシンイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール等）を組み合わせ用い、-10～80℃、とりわけ、0℃～室温の温度条件下

で、0.5時間～3日間で好適に進行する。

【0033】

上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、通常分離、精製手段により容易に単離することができる。該単離手段としては、一般に慣用される各種の手段のいずれをも採用することができ、その例としては、再結晶、再沈、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等を例示できる。

【0034】

本発明の化合物 (I) は、多形 (polymorphism) を示すことができ、また、複数の互変異性体として存在することができる。従って、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、及びそれら任意の混合物等を含有するものである。

【0035】

本発明の化合物 (I) の医薬的に許容される塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸、メチル硫酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。この酸付加塩の形成反応は、常法に従うことができる。

【0036】

本発明の化合物は、DPP-IV阻害剤として提供される。その投与形態としては、「日本薬局方」製剤総則記載の各種投与形態が目的に応じて選択できる。例えば、錠剤の形態に成形するに際しては、通例、当該分野で用いられる経口摂取可能な成分を選択すればよい。例えば、乳糖、結晶セルロース、白糖、リン酸カリウム等の賦形剤がそれにあたる。更に、所望により、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等、通例製剤分野で常用される種々の添加剤を配合してもよい。

【0037】

本発明製剤中に含有されるべき一般式 (I) で表される有効成分化合物の量は

、特に限定されず、広範囲より適宜選択される。有効成分化合物の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常、本発明化合物の量が一日、体重1 kg当り約0.01~500 mg程度と考えられる。また、該製剤は一日に1~4回に分けて投与することができる。しかしながら、投与量、回数は、治療すべき症状の程度、投与される化合物の選択及び選択された投与経路を含む関連する状況に鑑みて決定され、それ故、上記の投与量範囲及び回数は本発明の範囲を限定するものではない。

【0038】

以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0039】

【参考例1】

(S)-1-(クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

特許 (W098/19998) 記載の方法に従い、L-プロリンアミド (10 g) およびクロロアセチルクロライド (7.0 ml) を反応させた後脱水反応させることにより、表記化合物 (7.7 g, 51%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.00-2.17 (4H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 4.78 (1H, q).

ESI/MS(m/z) : 173 (M+H) $^+$, 171 (M-H) $^-$.

【0040】

【参考例2】

(S)-1-(2'-ブromo-2'-フェニルアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

2-ブromo-2-フェニル-酢酸 (500 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、オキサリルクロライド (950 μl)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 滴) を加え室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、ジクロロメタン (20 ml) に希釈した溶液を、(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル (310 mg) とトリエチルアミン (650 μl) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に滴下し、室温で3時間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加えて有機相を分取し、水、4%炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、表記化合物 (770 mg, quant.

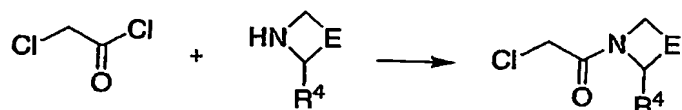
)を得た。

ESI/MS(m/z) : 294 (M+H)⁺, 292 (M-H)⁻.

【0041】

参考例 1, 2 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表 1 に示した。(各記号は前記と同義である。)

【化 17】



【0042】

【表 1】

参考例	化合物名	ESI/MS
3	3-(クロロアセチル)チアゾリジン	166 (M+H) ⁺ 164 (M-H) ⁻
4	1-(クロロアセチル)ピロリジン	148 (M+H) ⁺ 146 (M-H) ⁻
5	1-(クロロアセチル)ピペリジン-2-カルボニトリル	187 (M+H) ⁺ 185 (M-H) ⁻
6	4-(クロロアセチル)モルフォリン	164 (M+H) ⁺ 162 (M-H) ⁻

【0043】

【参考例 7】

(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル

L-プロリンアミド (23 g) を テトラヒドロフラン (1200 ml) に溶解し、トリエチルアミン (22 g) を加え氷冷した。2-ニトロフェニルスルフェニルクロライド (42 g) を加え室温で1時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え有機相を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え析出した結晶を濾取し減圧下乾燥した。得られた結晶 (45 g) をピリジン (890 ml) に溶解し、イミダゾール (23 g) を加え氷冷した。塩化ホスホリル (31 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。氷 (1000 g) エーテル (2000 ml) を加え有機相を分

取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し残渣にエーテル (4.1 l) を加えて溶解し、不溶物を濾去、濾液に氷冷下、4N-塩酸/1,4-ジオキサン (130 ml) を滴下し、室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄後減圧下乾燥して淡黄色粉状結晶として表記化合物の塩酸塩 (20 g, 88%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 2.15-2.27 (2H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 3.54-3.65 (2H, m), 4.95 (1H, t).

【0044】

【参考例8】

ピペリジン-2-カルボニトリル

参考例1, 7の方法を参考に、ピロリジン-2-カルボン酸 (15 g) から表記化合物の塩酸塩 (4.4 g, 69%) を得た。

【0045】

【参考例9】

(S)-1-[(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)アミノアセチル]-ピロリジン-2-カルボニトリル2塩酸塩

2-メチルプロパン-1,2-ジアミン (5.0 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解して0°Cで15分間攪拌した。BOC-ON (15 g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈して氷冷下10%クエン酸溶液で酸性とした。水相は塩を加えた後、5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機相は硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮して(2-アミノ-2-メチル-1-プロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (7.9 g, 74%) を得た。

^1H NMR; ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.92 (6H, s), 1.38 (9H, s), 2.79 (2H, d), 6.69 (1H, brt).

【0046】

上記で得られた(2-アミノ-2-メチル-1-プロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (7.9 g)、よう化ナトリウム (8.7 g)、炭酸カリウム (8.0 g) をアセトン (230 ml) に懸濁した。氷冷下(S)-1-(クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボ

ニトリル (10 g) のアセトン (80 ml) 溶液を加えてそのまま30分間攪拌した。室温で15時間攪拌した後、減圧下濃縮した。クロロホルムに溶解し、不溶物を濾別した後減圧下濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 80 : 1 → 60 : 1 → 40 : 1) に供し (S)-{2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ]-2-メチル-1-プロピル}カルバミン酸-t-ブチルエステル (12 g, 91%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.93 (6H, s), 1.37 (9H, s), 1.90-2.20 (4H, m), 2.86 (2H, d), 3.2-3.5 (4H, m), 3.5-3.65 (1H, m), 4.7-4.75 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, brt).

ESI/MS(m/z) : 325 (M+H)⁺, 323 (M-H)⁻.

【0047】

上記で得られた (S)-{2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ]-2-メチル-1-プロピル}カルバミン酸-t-ブチルエステル (4.8 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解した。氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン (50 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。減圧下乾固して表記化合物 (4.2 g, 96%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.41 (6H, s), 1.95-2.30 (4H, m), 3.19 (2H, brs), 3.45-3.60 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.86 (1H, q), 8.49 (2H, brs), 9.37 (1H, brs), 9.50 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 225 (M+H)⁺.

【0048】

【参考例10】

2,5,7-トリメチル-1,3a-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-メチルピラゾール (970 mg) とジアセト酢酸エチル (1.7 g) を酢酸 (5 ml) に溶解し120℃で3時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下溶媒を留去し、残渣にエタノール (5 ml) と5N水酸化ナトリウム溶液を (2 ml) 加え70℃で1時間攪拌した。室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで洗浄した。得られた水相に2N塩酸溶液を酸性になるまで加え析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥を行い白色結晶として表記化合物 (1.6 g, 80%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.76 (3H, s), 6

.45 (1H, s), 13.80 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 206(M-H)⁻.

【0049】

【参考例 11】

7-メトキシ-2,5-ジメチル-1,3a-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸

3-アミノ-5-メチルピラゾール (970 mg) とアセトマロン酸ジエチル (2.0 g) を酢酸 (5 ml) に溶解し120℃で3時間攪拌した。室温に冷却し、減圧下溶媒を留去し残渣にエタノールを加え0℃に冷却した。析出した結晶を濾取し、冷エタノールで洗浄後、減圧下乾燥を行い白色結晶として7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-1,3a-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (2.23 g, 95%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.27 (3H, t), 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.24 (2H, q), 6.02 (1H, s), 12.61 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 236(M+H)⁺, 234(M-H)⁻.

【0050】

上記で得られたエステル (235 mg) をアセトン (5 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (138 mg) を加え室温で30分攪拌した。ヨウ化メチル (1 ml) を加え56℃で2時間攪拌した。室温に冷却し、水を加えクロロホルムで抽出、有機相を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を減圧下溶媒を留去し得られた結晶をエタノール (5 ml) に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 (1 ml) を加え50℃で1時間攪拌した。室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて洗浄後、水相に2N 塩酸溶液を酸性になるまで加え析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥を行い、白色結晶として表記化合物 (162 mg, 73%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.33 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.40 (1H, s),

ESI/MS(m/z) : 222(M+H)⁺.

【0051】

【参考例 12】

1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

インドール-3-カルボン酸 (960 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し0℃に冷却した。水素化ナトリウム (720 mg) を2回に分けて加え、室温に戻し1時間攪拌した。再び0℃に冷却しヨウ化メチル (0.67 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) をゆっくりと滴下し、室温に戻し2時間攪拌した。0℃に冷却し、反応液に氷を加え、さらに水を (50 ml) 加え析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄、減圧下乾燥を行い黄色結晶として表記化合物 (910 mg, 87%) を得た。

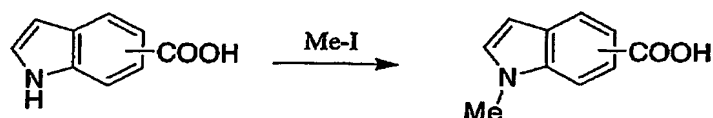
^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s), 7.19 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.03 (1H, s), 11.94 (1H, brs)

ESI/MS(m/z) : 174(M-H) $^-$.

【0052】

参考例 12 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表 2 に示した。

【化 18】



【0053】

【表 2】

参考例	化合物名	ESI/MS
13	1-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸	174 (M-H) $^-$
14	1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸	176 (M+H) $^+$ 174 (M-H) $^-$
15	1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸	176 (M+H) $^+$ 174 (M-H) $^-$

【0054】

【参考例 16】

1-アセチル-1H-インドール-3-カルボン酸

インドール-3-カルボン酸 (400 mg)、酢酸ナトリウム (0.96 g) を無水酢酸 (4.8 ml) に懸濁した。110℃で16時間攪拌した後、反応液はクロロホルムで抽出した。有機相は2N塩酸溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 50 : 1) に供し表記化合物 (170 mg, 34%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.74 (3H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 8.00-8.15 (1H, m), 8.35-8.40 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m).

ESI/MS; 202 (M-H) $^-$.

【0055】

【参考例 17】

1-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸

インドール-5-カルボン酸メチルエステル (500 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 ml) に溶解した。0℃に冷却して水素化ナトリウム (230 mg) を加えて30分間攪拌した。ベンジルクロロメチルエーテル (1.2 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液は酢酸エチルで抽出した。有機相は2N塩酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮した。残渣に1,4-ジオキサン (10 ml) と1N水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) を加えて40℃で22時間攪拌した。反応液を2N塩酸溶液で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮した。析出物をヘキサンより濾取して1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸 (740 mg, 92%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.45 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.20-7.45 (5H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 7.80 (1H, d), 8.26 (1H, s).

ESI/MS; 280 (M-H) $^-$.

【0056】

上記で得られた1-ベンジルオキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸 (380 mg) をエタノール (6.5 ml) に懸濁した。10%パラジウム-炭素 (190 mg) を用いて47時間60℃で接触水素添加を行った。固形物を濾別した後、減圧下濃縮した。

残渣はカラムクロマトグラフィー（流出溶媒；ジクロロメタン：メタノール 50 : 1）に供し表記化合物（120 mg, 48%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.54 (2H, s), 6.59 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.23 (1H, s).

【0057】

【参考例 18】

1-メトキシメチル-1H-インドール-5-カルボン酸

インドール-5-カルボン酸メチルエステル（500 mg）と、クロロメチルメチルエーテル（0.43 ml）から上記の方法を参考に表記化合物（190 mg, 70%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.54 (2H, s), 6.59 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.23 (1H, s).

【0058】

【参考例 19】

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸

インドール-5-カルボン酸（2.0 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（15 ml）に溶解した。塩化ベンジル（1.53 ml）、炭酸カルシウム（3.4 g）を加えて室温で39時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相は2N塩酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄した。有機相は硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮した。析出してきた固体をヘキサンから濾取してインドール-5-カルボン酸ベンジルエステル（2.6 g, 85%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.35 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.30-7.55 (7H, m), 7.75 (1H, d), 8.30 (1H, s), 11.50 (1H, brs).

ESI/MS(m/z) : 252(M+H)⁺, 250(M-H)⁻.

【0059】

上記で得られた化合物（1.0 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解した。0℃に冷却して水素化ナトリウム（0.32 g）を加えて30分間攪拌した。塩化アセチル（1.3 ml）を加えて室温で8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して有機相は2N塩酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄した。有機相は

硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー（流出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン 1：7 → 1：4）に供し1-アセチル-1H-インドール-5-カルボン酸ベンジルエステル（1.1 g, 97%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.68 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.90 (1H, d), 7.35-7.55 (5H, m), 7.97 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.43 (1H, d).

ESI/MS(m/z) : 294 ($M+H$) $^+$, 292 ($M-H$) $^-$.

【0060】

上記で得られた化合物（550 mg）をエタノール（9 ml）に懸濁した。10%パラジウム-炭素触媒下室温で16時間接触水素添加を行った。固形物を濾別した後、減圧下濃縮した。析出してきた固体をジエチルエーテルより濾取して表記化合物（180 mg, 48%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.18 (3H, s), 3.17 (2H, t), 4.17 (2H, t), 7.74-7.80 (2H, m), 8.06 (1H, d).

ESI/MS(m/z) : 206 ($M+H$) $^+$, 204 ($M-H$) $^-$.

【0061】

【参考例20】

4-メトキシベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メトキシ安息香酸（1.0 g）とチオシアン酸アンモニウム（910 mg）をメタノール（15 ml）に溶解し、これに、0 °Cで臭素（0.30 ml）のメタノール（3.0 ml）溶液をゆっくり滴下した。その後室温で2時間攪拌し、氷（50g）を加えた。これを濾過し、乾燥して得られた白色結晶（760 mg）を水（3.0 ml）とエタノール（3.0 ml）の混合溶媒中、硫化ナトリウム（1.6 g）と90 °Cで2時間攪拌した。冷却後、90%ギ酸で酸性にし、結晶を濾過、乾燥し、黄色結晶として4-アミノ-5-メルカプト-3-メトキシ安息香酸（670 mg, 57%）を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 7.19 (1H, brs), 7.45 (1H, brs).

ESI/MS; 200 ($M+H$) $^+$, 198 ($M-H$) $^-$.

【0062】

上記で得られた4-アミノ-5-メルカプト-3-メトキシ安息香酸 (670 mg) を90% 酢酸 (6.0 ml) 中、50℃に加熱し、これに、亜鉛粉末 (15 mg) を加えた。100℃で2時間攪拌し、室温に冷却後析出した結晶を濾過し、水で洗浄後、結晶を減圧下乾燥し、白色結晶として表記化合物 (470 mg, 67 %) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.02 (3H, s), 7.53 (1H, d), 8.36 (1H, d), 9.43 (1H, s).

ESI/MS; 210 (M+H) $^+$, 208 (M-H) $^-$.

【0063】

【参考例 2 1】

5-メトキシベンゾチアゾール-6-カルボン酸

上記と同様の方法で、4-アミノ-2-メトキシ安息香酸 (2.8 g) から表記化合物 (1.3 g, 38%) を得た。

ESI/MS; 210 (M+H) $^+$, 208 (M-H) $^-$.

【0064】

【参考例 2 2】

4-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (500 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し-78℃に冷却した後、無水酢酸 (0.26 ml) を加え、30分かけて室温に戻した。そのまま3時間攪拌し、減圧下溶媒を留去し白色結晶として表記化合物 (550 mg, 99%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.81 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.49 (1H, s), 8.24 (1H, s)

ESI/MS; 222 (M-H) $^-$.

【0065】

【参考例 2 3】

4-メトキシ-2-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (400 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し-78℃に冷却した後、無水トリフルオロ酢酸 (0.31 ml) を加え、30分かけて室温に戻した。そのまま30分間攪拌し、減圧下溶媒を留去し白色

結晶として表記化合物 (550 mg, 99%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.04 (3H, s), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s).

【0066】

【参考例 24】

2-メチルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ安息香酸 (13 g) とチオシアン酸アンモニウム (6.9 g) をメタノール (200 ml) に懸濁し、氷浴中で -15°C に冷却した後、臭素 (4.7 ml) を含むメタノール溶液 (40 ml) をゆっくりと滴下した。その後室温に戻し、2時間攪拌し、氷水 (500 ml) を反応液に加え、析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し白色結晶として4-アミノ-3-チオシアナト安息香酸 (9.4 g, 53%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.69 (2H, brs), 6.84 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.96 (1H, d).

ESI/MS; 193 (M-H) $^-$.

【0067】

硫化ナトリウム (25 g) を水 (60 ml) とエタノール (60 ml) に懸濁し、 40°C に加熱し、硫化ナトリウムが溶解したのを確認した後、 40°C で上記で得られた4-アミノ-3-チオシアナト安息香酸 (10 g) を加え、 90°C に昇温しそのまま2時間攪拌した。室温に戻し、90%ギ酸溶液を酸性になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後減圧下乾燥し淡黄色結晶として4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (8.8 g, 96%) を得た。

^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.69 (2H, brs), 6.85 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.96 (1H, d).

ESI/MS; 168 (M-H) $^-$.

【0068】

上記で得られた4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (170 mg) とチオアセトアミド (83 mg) をエチレングリコール (1.5 ml) に懸濁し、濃塩酸 (0.1 ml) を加え 100°C で7時間攪拌した。室温に戻し、冷水を加え析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (150 mg, 78%) を

得た。

ESI/MS; 192 (M-H) ⁻.

【0069】

【参考例 25】

4-メトキシ-2-フェニルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (600 mg) とチオベンズアミド (450 mg) をエチレングリコール (10 ml) に懸濁し、濃塩酸 (1.0 ml) を加え 60℃ で 7 時間攪拌した。室温に戻し、冷水を加え析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (280 mg, 32%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 7.55 (1H, d), 7.59-7.61 (3H, m), 8.10-8.11 (2H, m), 8.34 (1H, d).

ESI/MS; 284 (M-H) ⁻.

【0070】

【参考例 26】

2-フェニルベンゾチアゾール-6-カルボン酸

上記と同様の方法で 4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (1.7 g) から表記化合物 (1.9 g, 74%) を得た。

ESI/MS; 254 (M-H) ⁻.

【0071】

【参考例 27】

2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-カルボン酸

4-アミノ-3-メルカプト安息香酸 (680 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し炭酸カリウム (550 mg) を加え、室温で攪拌した。30 分後、-78℃ に冷却し、トリホスゲン (400 mg) を加え攪拌した。1 時間後、室温に戻し、減圧下溶媒を 3 分の 1 になるまで留去し、水 (20 ml) とギ酸を酸性になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し白色結晶として表記化合物 (740 mg, 95%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.30 (1H, brs), 7.19 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.17 (1H, s).

ESI/MS; 194 (M-H) ⁻.

【0072】

【実施例1】

(S)-2,7-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 2-[(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-2-メチルプロピル)-アミド

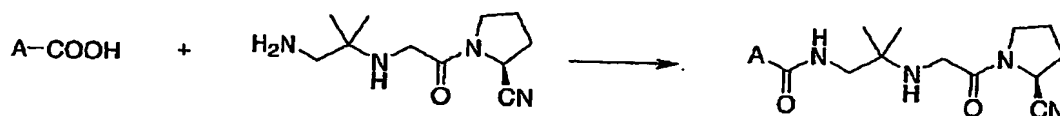
2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (930 mg) を加えた。室温で4時間攪拌した。これを、0℃で(S)-1-[(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)アミノアセチル]-ピロリジン-2-カルボニトリル2塩酸塩 (1.56 g)、トリエチルアミン (3.6 ml) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にゆっくり滴下した。室温に戻し、一晚攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣にジクロロメタンを加えた。不溶物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 50:1) に供し表記化合物 (690 mg, 33%) を得た。得られた化合物 (690 mg) の1,4-ジオキサン (5.0 ml) 溶液に4N 塩酸/1,4-ジオキサン (0.50 ml) を10℃で加え、10分間攪拌した。エーテルを加え析出した結晶を濾過し乾燥し、黄色結晶として 表記化合物の塩酸塩 (670 mg, 90 %) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 2.05-2.31 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 6.60 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.93-8.97 (3H, m).

【0073】

実施例1の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表3に示した。

【化19】



【0074】

【表3-1】

実施例	A	ESI/MS	¹ H NMR
2	2-メチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジ ン-6-イル	384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.36 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.80 (1H, m), 6.63 (1H, s), 8.80-8.90 (3H, m), 9.50 (1H, s).
3	2,5,7-トリメチル ピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-6-イ ル	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.37 (6H, s), 1.98-2.09 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.52-3.63 (1H, m), 3.62 (2H, d), 3.71-3.76 (1H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 6.44 (1H, s), 8.92 (1H, brt), 9.12 (2H, brs).
4	7-メトキシ-2,5- ジメチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジ ン-6-イル	428 (M+H) ⁺ 426 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.34 (6H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.48-3.57 (3H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 6.30 (1H, s), 8.68 (1H, brt), 9.00-9.06 (2H, m).
5	1-メチル-1H-イン ドール-3-イル	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.33 (6H, s), 2.00-2.24 (4H, m), 3.53-3.57 (5H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12 (1H, ddd), 4.16 (1H, ddd), 4.86 (1H, dd), 7.17 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, t), 8.94 (2H, brs).
6	1-メチル-1H-イン ドール-4-イル	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.35 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 3.50-3.65 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.86 (1H, q), 6.84 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.51 (1H, brt), 8.93 (2H, brs).
7	1-メチル-1H-イン ドール-5-イル	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.34 (6H, s), 1.90-2.30 (4H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 6.55 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.59 (1H, brs), 8.89 (2H, brs).
8	1-メチル-1H-イン ドール-6-イル	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.34 (6H, s), 2.00-2.25 (4H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 6.48 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.62 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.63 (1H, brt), 8.80-9.00 (2H, brs).
9	1-アセチル-1H-イ ンドール-3-イル	410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.36 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.50-3.70 (3H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.88 (1H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.70-8.80 (1H, m), 8.80 (1H, s), 8.95 (2H, brs).

【表 3-2】

実施例	A	ESI/MS	¹ H NMR
10	1H-インドール-3-イル	368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.04 (6H, s), 1.90-2.20 (4H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.74 (1H, q), 7.05-7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.66 (1H, brs), 8.05 (1H, d), 8.10 (1H, d), 11.56 (1H, s).
11	1H-インドール-5-イル	368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.33, 1.34 (6H, 2s), 2.00-2.30 (4H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 6.55 (1H, s), 7.45 (2H, t), 7.68 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 8.59 (1H, brt), 8.92 (2H, brs), 11.43 (1H, s).
12	1-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル	398 (M+H) ⁺	(DMSO-d6) δ: 1.03, 1.04 (6H, 2s), 1.95-2.20 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.75 (1H, q), 5.53 (2H, d), 6.51 (1H, t), 6.55 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.10-8.20 (1H, m), 8.13 (1H, d).
13	1-メトキシメチル-1H-インドール-5-イル	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.03, 1.04 (6H, 2xs), 1.95-2.20 (4H, m), 3.15 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.75 (1H, q), 5.56 (2H, s), 6.61 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.20-8.30 (1H, m).
14	1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.31 (6H, s), 2.00-2.30 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.19 (2H, t), 3.50-3.60 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.86 (1H, q), 7.75 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.75-9.00 (2H, m).
15	ベンゾチアゾール-6-イル	386 (M+H) ⁺ 384 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.37 (6H, s), 2.08-2.26 (4H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 4.84 (1H, dd), 8.09 (1H, dd), 8.19 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.93 (2H, brs), 9.55 (1H, s).
16	4-メトキシ-2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル	430 (M+H) ⁺ 428 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.35 (6H, s), 1.90-2.24 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.49-3.60 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.09-4.18 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.90 (1H, t), 8.93 (2H, brs).
17	4-メトキシ-2-トリフルオロメチル-ベンゾチアゾール-6-イル	484 (M+H) ⁺ 482 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.37 (6H, s), 2.02-2.32 (4H, m), 3.37-3.58 (3H, m), 3.61 (2H, d), 3.66-3.77 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.14-4.27 (2H, m), 4.87 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.96 (2H, brs), 9.09 (1H, t).

【表3-3】

実施例	A	ESI/MS	¹ H NMR
18	4-メトキシ-2-フェニルベンゾチアゾール-6-イル	492 (M+H) ⁺ 490 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.38 (6H, s), 2.01-2.26 (4H, m), 3.50-3.58 (3H, m), 3.62 (2H, d), 3.74-3.79 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.12-4.26 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 7.60 (3H, m), 7.64 (1H, d), 8.11 (2H, m), 8.33 (1H, d), 9.02 (2H, brs), 9.05 (1H, t).
19	2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル	402 (M+H) ⁺ 400 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.18 (3H, s), 2.18-2.35 (4H, m), 3.35 (2H, d), 3.41-3.51 (1H, m), 3.46 (2H, d), 3.62-3.69 (1H, m), 4.77 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.71 (1H, dd), 7.92 (1H, d).
20	1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル	383 (M+H) ⁺ 381 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.36 (6H, s), 1.95-2.30 (4H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (1H, q), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.85-9.10 (2H, brs), 9.34 (1H, brs).
21	2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル	384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.34 (3H, s), 1.95-2.30 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.30-3.60 (5H, m), 3.65 (3.75 (1H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.86 (1H, q), 7.76 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.19 (1H, d), 8.74 (1H, t), 8.75-8.90 (1H, m).
22	イソキノリン-3-イル	380 (M+H) ⁺ 378 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.37 (6H, s), 2.08-2.23 (4H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.80 (2H, m), 4.86-4.87 (1H, m), 7.85 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 8.30 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.00 (2H, m), 9.30 (1H, m), 9.46 (1H, s).
23	インダン-2-イル	369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻	(DMSO-d6) δ: 1.27 (6H, s), 1.95-2.25 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.26 (1H, q), 3.30-3.45 (2H, m), 3.52 (1H, q), 3.65-3.75 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.86 (1H, q), 7.10-7.25 (4H, m), 8.33 (1H, brs), 8.90 (2H, brs).

【0075】

【参考例28】

2-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロパン酸 (1.0 g)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (940 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (750 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (690 ml) を加えた。これに0℃で2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール (560 ul) を加えた後、室温で一晩攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に10%クエン酸溶液、酢酸エチルを加えた。有機相を分取し

、水、4%炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (1.3 g, 88%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm) : 1.41 (9H, s), 1.57 (6H, s), 4.90-4.95 (4H, m), 7.25-7.31 (4H, m).

ESI/MS; 305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 303 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【0076】

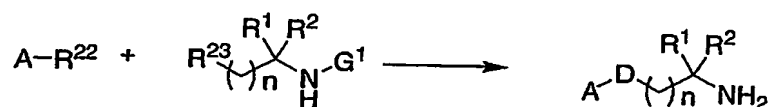
上記で得られた[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (1.3 g) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (7.0 ml) を加え、そのまま1時間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去し、残渣にエーテルを加え、析出した白色結晶を濾取し、減圧下乾燥して表記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.36 g, 99.6%) を得た。

^1H NMR; ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.62 (6H, s), 4.79 (2H, brs), 5.04 (2H, brs), 7.31-7.38 (4H, m), 8.23 (3H, brs).

【0077】

参考例28の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表4に示した。(各記号は前記と同義である。)

【化20】



【0078】

【表 4-1】

参考例	A	D	n	R ¹	R ²	ESI/MS
29	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	1	Me	Me	219 (M+H) ⁺
30	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	1	H	H	191 (M+H) ⁺
31	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	2	Me	Me	233 (M+H) ⁺
32	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	2	H	H	205 (M+H) ⁺ 203 (M-H) ⁻
33	2, 3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	1	H	H	191 (M+H) ⁺
34	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	1	Me	Me	233 (M+H) ⁺
35	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	1	H	H	205 (M+H) ⁺
36	1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル	-CO-	0	Me	Me	233 (M+H) ⁺
37	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	1	H	H	222 (M+H) ⁺ 220 (M-H) ⁻
38	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	-COOMe	281 (M+H) ⁺ 279 (M-H) ⁻
39	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	222 (M+H) ⁺ 220 (M-H) ⁻
40	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	3	H	H	250 (M+H) ⁺
41	2-メチルベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	236 (M+H) ⁺
42	2-フェニルベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	298 (M+H) ⁺
43	4-メトキシベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	252 (M+H) ⁺ 250 (M-H) ⁻
44	5-メトキシベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	252 (M+H) ⁺
45	1-メチル-1H-インドール-2-イル	-CONH-	1	H	H	218 (M+H) ⁺
46	2, 7-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	234 (M+H) ⁺
47	イソキノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	216 (M+H) ⁺
48	イソキノリン-1-イル	-CONH-	1	H	H	216 (M+H) ⁺
49	キノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	216 (M+H) ⁺

【表 4-2】

参考例	A	D	n	R ¹	R ²	ESI/MS
50	キノリン-2-イル	-CONH-	1	H	H	216 (M+H) ⁺
51	1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリミジン-5-イル	-CONH-	1	H	H	234 (M+H) ⁺
52	2-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル	-CONH-	1	H	H	219 (M+H) ⁺
53	2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキサン-6-イル	-CONH-	1	H	H	223 (M+H) ⁺
54	5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ [3,2-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	241 (M+H) ⁺
55	8-エチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-5,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	331 (M+H) ⁺

【0079】

【参考例 56】

3-アミノ-1-インドール-1-イル-プロパン-1-オン

参考例 29 の中間体として得られた[3-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-3-オキソプロピル]カルバミン酸-t-ブチルエステル (290 mg)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (510 mg) をクロロホルム (40 ml) に懸濁し、30 時間還流した。室温に冷却後、不溶物を濾去し、濾液を水で洗浄後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濃縮し、カラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール 10:1) に供し(3-インドール-1-イル-3-オキソプロピル)カルバミン酸 t-ブチルエステル (270 mg, 95%) を得た。

ESI/MS; 289 (M+H)⁺, 287 (M-H)⁻.

【0080】

上記で得られた(3-インドール-1-イル-3-オキソプロピル)カルバミン酸-t-ブチルエステル (260 mg) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加え、そのまま1 時間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去し、残渣にエーテルを加え、析出した白色結晶を濾取し、減圧下乾燥して表記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (260 g, 94%) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.23-3.26 (2H, m), 3.40 (2H, t), 6.81 (1H,

d), 7.29 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.80 (3H, brs), 7.85 (1H, d), 8.36 (1H, d).

ESI/MS; 189 (M+H)⁺, 187 (M-H)⁻.

【0081】

【参考例 57】

3-アミノ-3-メチルブタン酸

3-メチルクロトン酸 (5.0 g) をピリジン (20 ml) に溶解し、ベンジルアミン (5.5 ml) を加え、7時間還流した。室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、アセトンで洗浄後、減圧下乾燥し3-ベンジルアミノ-3-メチルブタン酸 (3.8 g, 37%) を白色結晶としてを得た。

ESI/MS; 208 (M+H)⁺, 206 (M-H)⁻.

【0082】

上記で得られた3-ベンジルアミノ-3-メチルブタン酸 (2.9 g) をエタノール (45 ml) に溶解し、5%パラジウム-炭素 (1.2 g)、酢酸 (23 ml) を加え80℃で6時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物を濾去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に、1N-塩酸溶液 (14 ml) を加え、減圧下濃縮乾固して白色アモルファスとして表記化合物の塩酸塩を (2.4 g, quant.) を得た。

¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.35 (6H, s), 2.65 (2H, s), 8.25 (3H, brs).

ESI/MS; 118 (M+H)⁺, 116 (M-H)⁻.

【0083】

【参考例 58】

5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

4-メチルフタル酸無水物 (3.0 g)、尿素 (1.2 g) にキシレン (15 ml) を加え、150℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、エタノール、水で洗浄後、減圧下乾燥し、白色結晶として4-メチルフタルイミド (2.4 g, 82%) を得た。

¹H NMR; (CDCl₃) δ (ppm) : 2.53 (3H, s), 7.55 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, s).

【0084】

上記で得られた結晶 (1.8 g) をテトラヒドロフラン (3 ml) に懸濁し、1N ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (30 ml) を室温に加え、60℃で一晩攪拌した。0℃に冷却し、メタノール (2.8 ml)、6N塩酸溶液 (3.2 ml) を加え、1時間還流した。0℃に冷却し、6N水酸化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濃縮し、カラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール 10:1 → 5:1) に供し表記化合物 (400 mg, 27%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.7 (1H, brs), 7.03 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, d).

ESI/MS; 134 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0085】

【参考例 59】

5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

参考例 58 と同様の方法で、4-フルオロフタル酸無水物 (3.0 g) から 4-フルオロフタルイミド (2.3 g, 79%) を得た後、4-フルオロフタルイミド (1.85 g) から表記化合物 (0.26 g, 17%) を得た。

^1H NMR; (CDCl_3) δ (ppm): 4.19 (2H, s), 4.22 (2H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m).

ESI/MS; 138 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0086】

【参考例 60】

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン

文献記載の方法 (Tetrahedron, 第49巻、第9号、第1807-1820頁、1993年) に従って 1-テトラロン (3.3 ml) から表記化合物 (2.0 g, 55%) を得た。

ESI/MS; 148 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0087】

【実施例 24】

(S)-1-[2-[3-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-1,1-ジメチル-3-オキソプロピルアミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

3-アミノ-1-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-メチルブタン-1-オン (0.55 g) のアセトン溶液に、炭酸カリウム (370 mg) とヨウ化ナトリウム (200 mg) を加えた。これに、(S)-1-(クロロアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル (467 mg) を0℃で加えた後、室温で8時間攪拌した。ジクロロメタンを加えて濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20 : 1) に供し、表記化合物 (0.54 g, 61%) を得た。

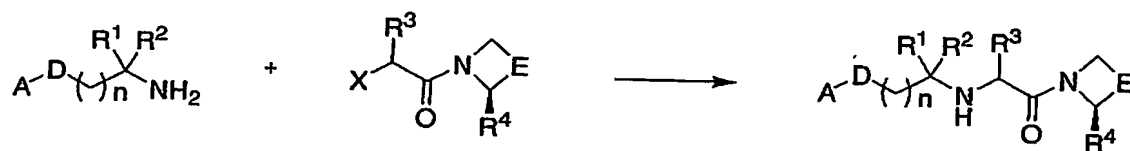
^1H NMR; (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.39 and 1.40 (6H, s \times 2), 2.00-2.25 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.30-4.10 (4H, m), 4.71 and 4.90 (4H, s \times 2), 4.85-4.90 (1H, m), 7.30-7.40 (4H, m).

ESI/MS(m/z) : 355($M+H$) $^+$.

【0088】

実施例 24 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表 5 に示した。(各記号は前記と同義である。)

【化 21】



【0089】

【表 5-1】

実施例	A	D	n	R1	R2	R ³	R ⁴	E	ESI/MS
25	5-メチル-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	1	Me	Me	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	369 (M+H) ⁺
26	5-フルオロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	1	Me	Me	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	373 (M+H) ⁺
27	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	0	Me	Me	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	341 (M+H) ⁺
28	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	2	Me	Me	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻
29	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	1	Me	Me	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻
30	1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル	-CO-	0	Me	Me	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻
31	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	-COOMe	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	416 (M+H) ⁺ 414 (M-H) ⁻
32	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
33	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	341 (M+H) ⁺
34	2, 3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺ 325 (M-H) ⁻
35	インドール-1-イル	-CO-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	325 (M+H) ⁺ 323 (M-H) ⁻
36	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	2	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	341 (M+H) ⁺
37	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	356 (M+H) ⁺ 358 (M-H) ⁻
38	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	358 (M+H) ⁺
39	2-メチルベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	372 (M+H) ⁺
40	2-フェニルベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	435 (M+H) ⁺
41	4-メトキシベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	388 (M+H) ⁺
42	5-メトキシベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	388 (M+H) ⁺ 386 (M-H) ⁻
43	1-メチル-1H-インドール-2-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	354 (M+H) ⁺
44	イソキノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺
45	イソキノリン-1-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺
46	キノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺

【表5-2】

実施例	A	D	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	E	ESI/MS
47	キノリン-2-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺
48	1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリミジン-5-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	370 (M+H) ⁺
49	5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ [3,2-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	377 (M+H) ⁺
50	2,7-ジメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	370 (M+H) ⁺
51	2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキサン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	359 (M+H) ⁺
52	2-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	355 (M+H) ⁺
53	8-エチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-5,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	468 (M+H) ⁺
54	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	3	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ -	386 (M+H) ⁺
55	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	Ph	CN	-CH ₂ CH ₂ -	435 (M+H) ⁺
56	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	351 (M+H) ⁺
57	イソキノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	345 (M+H) ⁺
58	イソキノリン-1-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	345 (M+H) ⁺
59	キノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	345 (M+H) ⁺
60	1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリミジン-5-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	363 (M+H) ⁺
61	5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ [3,2-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	370 (M+H) ⁺
62	2,7-ジメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	363 (M+H) ⁺
63	2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキサン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	352 (M+H) ⁺

【表5-3】

実施例	A	D	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	E	ESI/MS
64	2-メチルイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	348 (M+H) ⁺
65	8-エチル-5-オキソ-2-ピ ロリジン-1-イル-5, 8-ジ ヒドロピリド[2, 3-d]ピリ ミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-SCH ₂ -	461 (M+H) ⁺
66	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	333 (M+H) ⁺
67	イソキノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
68	イソキノリン-1-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
69	キノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
70	1, 3-ジメチル-1H-ピラゾ ロ[3, 4-b]ピリミジン-5- イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	345 (M+H) ⁺
71	5-オキソ-2, 3-ジヒドロ- 5H-チアゾロ[3, 2-a]ピリ ミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺
72	2-メチルイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	330 (M+H) ⁺
73	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	372 (M+H) ⁺
74	イソキノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	366 (M+H) ⁺
75	キノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	366 (M+H) ⁺
76	5-オキソ-2, 3-ジヒドロ- 5H-チアゾロ[3, 2-a]ピリ ミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	391 (M+H) ⁺
77	8-エチル-5-オキソ-2-ピ ロリジン-1-イル-5, 8-ジ ヒドロピリド[2, 3-d]ピリ ミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	482 (M+H) ⁺
78	ベンゾチアゾール-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	349 (M+H) ⁺
79	イソキノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	343 (M+H) ⁺
80	イソキノリン-1-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	343 (M+H) ⁺
81	キノリン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	343 (M+H) ⁺

【表 5-4】

実施例	A	D	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	E	ESI/MS
82	1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリミジン-5-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	361 (M+H) ⁺
83	5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロ [3,2-a] ピリミジン-6-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	368 (M+H) ⁺
84	2-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル	-CONH-	1	H	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	346 (M+H) ⁺

【0090】

【参考例 61】

tert-ブトキシカルボニル-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソエチル]アミノ]酢酸

Bocイミジン酢酸 (580 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (3.5 ml) に溶解し、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (480 mg) を加え室温で1時間攪拌した。2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール (280 μ l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に10%クエン酸溶液、酢酸エチルを加えた。有機相を分取し、水、4%炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20:1 \rightarrow 10:1) に供し表記化合物 (270 mg, 33%) を得た。

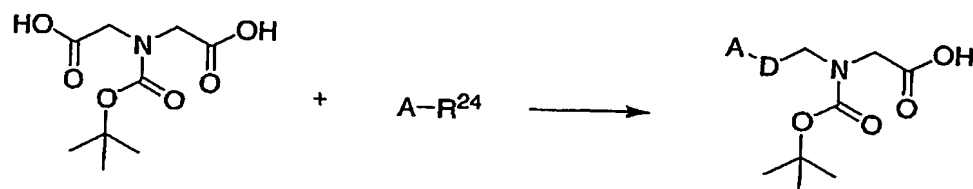
¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 3.98 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.86 (4H, d), 7.29-7.36 (4H, m).

ESI/MS(m/z): 335 (M+H)⁺, 333 (M+H)⁻.

【0091】

参考例 61 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表 6 に示した。

【化 22】



【0092】

【表 6】

参考例	A	D	ESI/MS
62	2,3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	335 (M+H) ⁺ 336 (M-H) ⁻
63	3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	349 (M+H) ⁺ 347 (M-H) ⁻
64	3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	349 (M+H) ⁺ 347 (M-H) ⁻
65	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	360 (M+H) ⁺ 358 (M-H) ⁻
66	キノリン-2-イル	-NHCO-	360 (M+H) ⁺ 358 (M-H) ⁻
67	2-メチルキノリン-4-イル	-NHCO-	374 (M+H) ⁺ 372 (M-H) ⁻
68	3-メチルシンノリン-5-イル	-NHCO-	375 (M+H) ⁺ 373 (M-H) ⁻
69	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	391 (M+H) ⁺ 389 (M-H) ⁻
70	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	366 (M+H) ⁺ 364 (M-H) ⁻
71	9H-プリン-6-イル	-NHCO-	351 (M+H) ⁺ 349 (M-H) ⁻
72	2-メチルスルファニル [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジン-7-イル	-NHCO-	397 (M+H) ⁺ 395 (M-H) ⁻
73	オクタヒドロ-キノリン-1-イル	-CO-	355 (M+H) ⁺ 353 (M-H) ⁻

【0093】

【実施例 85】

(S)-1-[2-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソエチルアミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

{t-ブトキシカルボニル-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソエチル]アミノ}酢酸 (260 mg)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (150 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (120 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解した。これに、トリエチルアミン (11

0 ul)、(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg) を加えた後、室温で21時間撹拌した。濃縮後、残渣に酢酸エチル、10%クエン酸溶液を加え有機相を抽出、水、4%炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濃縮し、残渣はカラムクロマトグラフィー (流出溶媒; ジクロロメタン: メタノール 20 : 1) に供し、(S)-[2-(シアノピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル]-[2-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキシエチル]カルバミン酸-t-ブチルエステル (290 mg, 90%) を得た。

ESI/MS(m/z) : 413(M+H)⁺, 411(M-H)⁻.

【0094】

得られた化合物 (280 mg) に4N塩酸/1,4-ジオキサン (1.0 ml) を10℃で加え、30分間撹拌した。エーテルを加え析出した結晶を濾過、減圧乾燥し、表記化合物の塩酸塩 (240 mg, quant.) を得た。

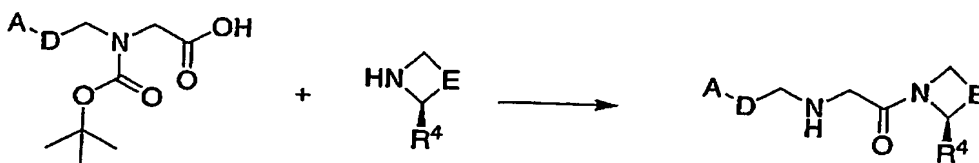
¹H NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.03-2.19 (4H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.57 and 4.10 (4H, s×2), 4.74 and 4.84 (4H, s×2), 4.86-4.88 (1H, m), 7.32-7.39 (4H, m).

ESI/MS(m/z) : 313(M+H)⁺, 311(M-H)⁻.

【0095】

実施例 85 の方法を参考に、下記の反応式に従って化合物を製造した。製造した化合物とデータを表 7 に示した。

【化 23】



【0096】

【表 7-1】

実施例	A	D	R ⁴	E	ESI/MS
86	2,3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	313 (M+H) ⁺
87	3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
88	3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
89	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	338 (M+H) ⁺ 336 (M-H) ⁻
90	キノリン-2-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	338 (M+H) ⁺ 336 (M-H) ⁻
91	2-メチルキノリン-4-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺
92	3-メチルシキノリン-5-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	353 (M+H) ⁺
93	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	369 (M+H) ⁺ 367 (M-H) ⁻
94	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	344 (M+H) ⁺
95	9H-プリン-6-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	329 (M+H) ⁺
96	2-メチルスルファニル [1, 2, 4] トリアゾ ロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	375 (M+H) ⁺
97	オクタヒドロキノリン-1-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ -	333 (M+H) ⁺
98	1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	H	-SCH ₂ -	306 (M+H) ⁺
99	2,3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	H	-SCH ₂ -	306 (M+H) ⁺
100	3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	H	-SCH ₂ -	320 (M+H) ⁺
101	3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	H	-SCH ₂ -	320 (M+H) ⁺
102	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	331 (M+H) ⁺
103	キノリン-2-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	331 (M+H) ⁺
104	2-メチルキノリン-4-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	345 (M+H) ⁺
105	3-メチルシキノリン-5-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	346 (M+H) ⁺
106	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	362 (M+H) ⁺

【表7-2】

実施例	A	D	R ⁴	E	ESI/MS
107	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	337 (M+H) ⁺
108	9H-プリン-6-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	322 (M+H) ⁺
109	2-メチルスルファニル [1, 2, 4] トリアゾ ロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル	-NHCO-	H	-SCH ₂ -	368 (M+H) ⁺
110	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	288 (M+H) ⁺
111	2, 3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	288 (M+H) ⁺
112	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	302 (M+H) ⁺
113	3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	302 (M+H) ⁺
114	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	313 (M+H) ⁺
115	キノリン-2-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	313 (M+H) ⁺
116	2-メチルキノリン-4-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
117	3-メチルシノリン-5-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	328 (M+H) ⁺
118	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	344 (M+H) ⁺
119	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	319 (M+H) ⁺
120	9H-プリン-6-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	304 (M+H) ⁺
121	2-メチルスルファニル [1, 2, 4] トリアゾ ロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ -	350 (M+H) ⁺
122	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
123	2, 3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
124	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	341 (M+H) ⁺
125	3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	341 (M+H) ⁺
126	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺
127	キノリン-2-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	352 (M+H) ⁺

【表7-3】

実施例	A	D	R ⁴	E	ESI/MS
128	2-メチルキノリン-4-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	366 (M+H) ⁺
129	3-メチルシンノリン-5-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	367 (M+H) ⁺
130	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	383 (M+H) ⁺
131	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	358 (M+H) ⁺
132	9H-プリン-6-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	343 (M+H) ⁺
133	2-メチルスルファニル [1, 2, 4] トリアゾ ロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル	-NHCO-	CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	389 (M+H) ⁺
134	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	304 (M+H) ⁺
135	2, 3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	304 (M+H) ⁺
136	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	318 (M+H) ⁺
137	3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	318 (M+H) ⁺
138	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	329 (M+H) ⁺
139	キノリン-2-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	329 (M+H) ⁺
140	3-メチルシンノリン-5-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	344 (M+H) ⁺
141	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ OCH ₂ -	360 (M+H) ⁺
142	1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	302 (M+H) ⁺
143	2, 3-ジヒドロインドール-1-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	302 (M+H) ⁺
144	3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	326 (M+H) ⁺
145	3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル	-CO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	326 (M+H) ⁺
146	イソキノリン-3-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
147	キノリン-2-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	327 (M+H) ⁺
148	2-メチルキノリン-4-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	341 (M+H) ⁺

【表 7-4】

実施例	A	D	R ⁴	E	ESI/MS
149	3-メチルシンノリン-5-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	342 (M+H) ⁺
150	4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	358 (M+H) ⁺
151	ベンゾチアゾール-2-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	333 (M+H) ⁺
152	9H-プリン-6-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	318 (M+H) ⁺
153	2-メチルスルファニル [1, 2, 4] トリアゾ ロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル	-NHCO-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	364 (M+H) ⁺

【0097】

【薬理試験例 1】

DPP-IV阻害剤のスクリーニングには、グリシル-プロリン-4-メチルクマリル-7-アミド (Gly-Pro-MCA) を基質とした以下の方法を用いた。

96ウエルマイクロタイタープレートに、測定緩衝液 (140mM 塩化ナトリウム、10mM 塩化カルウム、1% ウシ血清アルブミンを含む25mMトリス塩酸緩衝液 pH 7.4) に溶解した、種々の濃度の被検物質 40 μ lおよび150 μ M Gly-Pro-MCA基質 40 μ lを加え、混和後室温に5分間静置した。その後、測定緩衝液で30倍希釈したヒト血漿20 μ lを加えて攪拌し、暗所にて室温下30分間反応させた。1 M 酢酸緩衝液 pH 4.2 を100 μ l加えて反応を停止し、DPP-IV活性により遊離したMCAを360nmの励起で得られる465nmの蛍光を測定した。以下の式に従って算出されるDPP-IV活性をもとに、被検物質がDPP-IV活性を50%阻害する濃度(IC₅₀)を求めた。結果を表8に示す。尚、比較薬剤としては、特許 (W097/40832) 記載のイソロイシル-チアゾリジド (化合物A) を用いた。

$$\text{DPP-IV阻害活性} = 100 \times (1 - (F_s - F_b) / F_{100} - F_b)$$

F₁₀₀: 血漿での反応で得られる蛍光強度

F_b : 反応停止液を加えて反応を行った場合のブランク蛍光強度

F_s : 被検物質を加えて得られる蛍光強度

【0098】

【表 8】

化合物 (実施例No.)	DPP-IV IC ₅₀ (μM)	化合物 (実施例No.)	DPP-IV IC ₅₀ (μM)
1	0.051	20	0.030
2	0.032	21	0.035
3	0.023	23	0.050
4	0.087	24	0.010
5	0.036	25	0.027
6	0.050	26	0.018
7	0.052	28	0.017
8	0.028	32	0.025
9	0.028	34	0.082
10	0.028	36	0.052
11	0.033	37	0.062
12	0.017	38	0.013
13	0.025	39	0.066
14	0.019	42	0.090
15	0.026	48	0.026
17	0.048	49	0.031
19	0.024	54	0.031
		化合物 A	0.225

【0099】

本試験結果から、本発明化合物は、数十nMのIC₅₀値を示し、化合物A (IC₅₀:25nM) と比べて強力なDPP-IV阻害活性を持つことがわかった。

【0100】

【薬理試験例 2】

Wistar/ST系雄性ラット ((株) 日本エスエルシー) を用い5日間以上馴化後 (使用時8週令), 一夜絶食した。実施例1の化合物 (3mg/kg), 実施例19の化合物 (1mg/kg) 及び化合物A (10mg/kg) を5mL/kgの割合で経口投与し, 30分後に20%グルコース溶液5mL/kg (グルコース1g/kgに相当) で経口投与した。経時的に尾先端部より採血・血漿分離し, 血中グルコースおよびインスリン濃度を測定した。血中グルコース濃度はグルテスト ((株) 三和化学研究所) で、血漿中インスリン濃度は市販のEAIキット ((株) シバヤギ) を用いて測定した。

結果を表9に示す。ただし、血中グルコース濃度は、糖投与から60分後までの各採血時間の血糖値から曲線下面積 (min・mg/dl) を算出したものを示し (ただし、0分の血糖値として試験開始前の採血で得られた試料の血糖値を代用した。

)、血漿中インスリン濃度は化合物投与10分後の血漿中インスリン濃度 (pg/ml) で示した。

【0101】

【表 9】

投与群	血糖値 (min・mg/dl)	インシュリン (pg/ml)	投与群	血糖値 (min・mg/dl)	インシュリン (pg/ml)
水	8199±235	1692±583	水	8208±368	2008±666
化合物A	6671±161	2994±310	化合物A	6769±128	3670±827
実施例 1	7024±222	2745±574	実施例 19	7055±287	4093±1050

【0102】

本試験結果から、本発明化合物は、インシュリン分泌作用に基づく血糖降下作用を示すことがわかった。

【0103】

【発明の効果】

本発明化合物は、強力なDPP-IV阻害活性を示し、DPP-IV阻害作用による疾患、例えば、糖尿病（特に2型糖尿病）、これに付随する合併症、肥満、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性間接リウマチ）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器、組織の拒絶反応等の予防、治療に有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

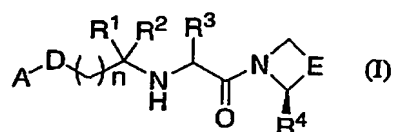
【課題】

活性、安定性、安全性の面で十分な、医薬として優れた作用を有するジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤を提供する。

【解決手段】

本発明は、下記一般式で表される化合物又はその医薬的に許容される塩である化合物である。

【化1】



(R^1 、 R^2 は、水素、置換されていてもよいC1-6アルキル基又は $-COOR^5$ 、或いは、 R^1 と R^2 と付け根の炭素とで3~6員のシクロアルキル基を、 R^5 は、水素又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を、 R^3 は水素又は置換されていてもよいC6-10アリール基を、 R^4 は水素又はシアノ基を、Dは $-CONR^6-$ 、 $-CO-$ 、又は $-NR^6CO-$ を、 R^6 は水素又は置換されていてもよいC1-6アルキル基を、Eは $-(CH_2)_m-$ (m は1~3の整数)、 $-CH_2OCH_2-$ 、又は $-SCH_2-$ を、 n は0~3の整数を、Aは置換されていてもよい二環式複素環基又は二環式炭化水素基を示す。)

特願 2003-023077

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000144577]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

氏 名

株式会社三和化学研究所